

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 495/04, A61K 31/44	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/65915 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01371 (22) Date de dépôt international: 10 juin 1999 (10.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/07464 15 juin 1998 (15.06.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUSQUET, André [FR/FR]; Avenue du Lac, F-04200 Sisteron (FR). CASTRO, Bertrand [FR/FR]; 47 ter B, avenue Gabriel Péri, F-94270 Kremlin-Bicêtre (FR). SAINT-GERMAIN, Jean [FR/FR]; 9, avenue du 8 mai 1945, F-04200 Sisteron (FR). (74) Représentant commun: SANOFI-SYNTHELABO; Service Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: POLYMORPHIC CLOPIDOGREL HYDROGENESULPHATE FORM (54) Titre: FORME POLYMORPHE DE L'HYDROGENOSULFATE DE CLOPIDOGREL (57) Abstract <p>The invention relates to a novel polymorphic orthorhombic hydrogenosulphate or (+)-(S)-α-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno [3,2-c] pyridinyl-5-methyl acetate hydrogenosulphate form and to a method for the production thereof.</p> (57) Abrégé <p>Nouveau polymorphe orthorhombique de l'hydrogénosulfate de clopidogrel ou hydrogénosulfate de (+)-(S)-α-(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno [3,2-c] pyridinyl-5- acétate de méthyle et un procédé pour sa préparation.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Forme polymorphe de l'hydrogénosulfate de clopidogrel

La présente invention concerne un nouveau polymorphe de l'hydrogénosulfate de clopidogrel ou hydrogénosulfate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéo [3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle et un procédé pour sa préparation. Plus
5 particulièrement, l'invention se rapporte à la préparation de ce polymorphe appelé Forme 2 et à l'isolement de ce composé sous cette nouvelle forme cristalline, ainsi qu'aux compositions pharmaceutiques la contenant.

L'hydrogénosulfate de clopidogrel est un antithrombotique qui a été décrit pour la première fois dans EP 281459. Le procédé de synthèse revendiqué dans ce brevet
10 permet la préparation de l'hydrogénosulfate de clopidogrel que l'on appellera Forme 1. Il a maintenant été découvert que l'hydrogénosulfate de clopidogrel peut exister sous différentes formes cristallines polymorphes qui diffèrent les unes des autres par leur stabilité, par leurs propriétés physiques, par leurs caractéristiques spectrales et par leur procédé de préparation.

15 Ainsi une de ces nouvelles formes polymorphes fait l'objet de la présente invention, elle est décrite dans la présente demande et sera nommée Forme 2.

La présente invention concerne également un procédé pour la préparation de l'hydrogénosulfate de clopidogrel sous sa forme polymorphe 2.

Le brevet EP 281459 décrit des énantiomères de dérivés de tétrahydrothiénopyridines
20 et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. EP 281459 revendique spécifiquement l'hydrogénosulfate de clopidogrel, c'est-à-dire l'isomère dextrogyre, qui possède une excellente activité antiagrégante plaquettaire alors que l'isomère lévogyre est moins actif et moins bien toléré.

Le brevet EP 281459 déposé il y a dix ans ne fait aucune référence à l'existence de
25 formes polymorphiques spécifiques de l'hydrogénosulfate de clopidogrel. La synthèse décrite dans EP 281459 permet la préparation l'hydrogénosulfate du polymorphe du clopidogrel Forme 1. EP 281459 ne suggère pas non plus l'existence de différentes formes polymorphes du clopidogrel ou de l'hydrogénosulfate de clopidogrel.

Selon tous les enseignements des documents ci-dessus, l'isomère dextrogyre du
30 clopidogrel est préparé par salification du composé racémique par un acide optiquement actif comme l'acide 10-L-camphosulfonique dans l'acétone suivie de recristallisations successives du sel jusqu'à l'obtention d'un produit à pouvoir rotatoire constant, puis libération de l'isomère dextrogyre de son sel par une base. L'hydrogénosulfate de clopidogrel est ensuite obtenu de façon classique par
35 dissolution de la dite base dans l'acétone refroidie dans la glace et ajout d'acide sulfurique concentré jusqu'à précipitation. Le précipité ainsi obtenu est alors isolé par filtration, lavé et séché pour fournir l'hydrogénosulfate de clopidogrel sous forme de

cristaux blancs dont le point de fusion est 184°C et le pouvoir rotatoire +55,1° (c = 1,891 / CH₃OH).

Les procédés de synthèse décrits dans l'art antérieur permettent uniquement la synthèse de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 1.

- 5 Ainsi la présente invention concerne la forme polymorphe nommée Forme 2 de l'hydrogénosulfate de clopidogrel, qui comme la Forme 1 de ce composé est utile en tant que médicament pour la prophylaxie et le traitement de la thrombose en agissant comme antiagrégant plaquettaire. En ce qui concerne l'utilisation du clopidogrel et de ses sels, on pourra se référer à Drugs of the Future 1993, 18, 2, 107-112. La Forme 2
- 10 polymorphe de l'hydrogénosulfate de clopidogrel est donc utilisée en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament, en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, dans les mêmes indications que la Forme 1.

- Il a été maintenant trouvé que si l'on cristallise l'hydrogénosulfate de clopidogrel dans un solvant, on peut obtenir soit la forme cristalline correspondant à celle du produit
- 15 obtenu selon EP 281459 cités ci-dessus, Forme 1, soit une forme cristalline nouvelle, très stable, ayant une structure bien définie, ci-après désignée Forme 2. Plus particulièrement, il a été trouvé que la nouvelle forme cristalline de l'hydrogénosulfate de clopidogrel, Forme 2 est au moins aussi stable que la Forme 1 décrite et qu'elle ne se transforme pas spontanément dans la Forme 1 précédemment connue. De plus, la
- 20 poudre obtenue à partir de la Forme 2 est plus compacte et beaucoup moins électrostatique que celle obtenue à partir de la Forme 1 et peut donc être plus aisément soumise à tout traitement dans les conditions usuelles de technique pharmaceutique et en particulier de galénique industrielle.

- Il a par ailleurs été constaté que la Forme 2 présente une plus faible solubilité que la
- 25 Forme 1 résultant de sa plus grande stabilité thermodynamique.

La différence entre la nouvelle forme cristalline de l'hydrogénosulfate de clopidogrel selon la présente invention, Forme 2 et la Forme 1, ressort de l'examen des Figures 1 à 4, alors que les Figures 5 à 7 font état de la structure dans les cristaux de la Forme 2.

- 30 Les figures 1 à 7 sont caractérisées comme suit :
- la **Figure 1** donne le diffractogramme de poudre des rayons X de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 1 ;
 - la **Figure 2** montre le diffractogramme de poudre des rayons X de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 ;
 - 35 - la **Figure 3** montre le spectre infrarouge de la Forme 2 ;
 - la **Figure 4** montre le spectre infrarouge de la Forme 1 ;

- la **Figure 5** montre la formule développée de l'hydrogénosulfate de clopidogrel avec la numérotation des atomes sous la Forme cristalline 2 ;
 - la **Figure 6** montre la conformation spatiale de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2
- 5 - la **Figure 7** montre l'empilement des molécules de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 dans la maille du cristal.
- Il a été constaté d'après les données cristallographiques, que la structure cristalline de la Forme 1 contient deux cations libres dans le cristal du clopidogrel et deux anions bisulfate libres. Les deux cations libres sont de conformation similaire.
- 10 Selon les données cristallographiques de la Forme 2, il a été constaté qu'elle contient un cation libre dans le cristal - anion bisulfate pair.
- Dans les deux formes, les cations sont protonés de manière axiale et l'atome d'azote est de configuration R ; la conformation des cations dans la Forme 2 est différente de celle observée dans la Forme 1.
- 15 Dans l'arrangement moléculaire des deux formes cristallines, aucun site n'est occupé par des molécules de solvant.
- L'arrangement des anions est très différent de l'une à l'autre des deux structures cristallines. La structure cristalline de la Forme 2, de type orthorhombique, est moins dense ($1,462 \text{ g / cm}^3$) que la structure cristalline de la Forme 1, de type monoclinique,
- 20 ($1,505 \text{ g / cm}^3$).
- Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé pour la préparation de la Forme 2 de l'hydrogénosulfate de clopidogrel caractérisé en ce que :
- (a) on met en solution du camphosulfonate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle dans un solvant organique,
 - 25 (b) on extrait l'acide camphosulfonique par une solution aqueuse alcaline de carbonate de potassium et on lave à l'eau,
 - (c) on concentre la phase organique sous vide et on reprend le résidu de concentration dans l'acétone,
 - (d) on ajoute de l'acide sulfurique à 80%,
 - 30 (e) on chauffe à reflux, le produit cristallise, on refroidit, on filtre et on lave les cristaux qui sont ensuite séchés sous pression réduite, pour fournir l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 1,
 - (f) les eaux-mères hydroacétoniques résultantes, finissent par relarguer au bout de 3 à 6 mois des cristaux d'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2.

Ainsi, la présente invention concerne un procédé pour la préparation du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2, caractérisé en ce que :

les eaux-mères hydroacétoniques résultantes de la cristallisation de la Forme 1 du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel finissent par relarguer au bout de 3 à 6 mois
5 des cristaux d'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2.

Les eaux-mères hydroacétoniques résultantes de la cristallisation de la Forme 1 du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel contiennent de 0,3 à 1 % d'eau.

Elles contiennent jusqu'à environ 10 % d'hydrogénosulfate de clopidogrel, cette quantité étant calculée à partir de la quantité du camphosulfonate (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle utilisée au
10 cours de la transformation en hydrogénosulfate.

Ces eaux-mères hydroacétoniques relarguent lentement, au bout d'une durée de trois à six mois, à une température inférieure à 40°C, l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2.

15 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un autre procédé pour la préparation de la Forme 2 de l'hydrogénosulfate du clopidogrel caractérisé en ce que :

(a) on met en solution du camphosulfonate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle dans un solvant organique,

20 (b) on extrait l'acide camphosulfonique par une solution aqueuse alcaline de carbonate de potassium et on lave à l'eau,

(c) on concentre la phase organique sous vide et on reprend le résidu de concentration dans l'acétone,

(d) on ajoute de l'acide sulfurique à 96 % à 20°C et on amorce avec de
25 l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2,

(e) le produit cristallise, on refroidit, on filtre et on lave les cristaux qui sont ensuite séchés sous pression réduite, pour fournir l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2.

Une autre alternative consiste à soumettre la suspension cristalline à un cisaillement mécanique à l'aide d'un dispositif de cisaillement. Ce dispositif peut atteindre une
30 vitesse de rotation d'environ 10 000 à 15 000 tours par minutes. Des dispositifs pourvus de ces caractéristiques sont par exemple de type Turrax® commercialisés par IKA-Werke (DE). Ces dispositifs sont par ailleurs adaptés au traitement de quantités industrielles.

Le principe est d'obtenir par broyage de fines particules à partir d'une solution de base
35 ne contenant qu'une fraction de l'acide sulfurique total. La portion restante sera alors coulée lentement pour favoriser la croissance cristalline. Des essais ont été réalisés en partant de 10% de l'acide sulfurique nécessaire versé au départ.

Ainsi, la présente invention a pour objet la Forme 2 de l'hydrogénosulfate de clopidogrel caractérisée par le profil de diffraction des rayons X de la poudre donné dans le TABLEAU I.

Plus particulièrement, la Forme 2 est aussi caractérisée par un point de fusion, déterminé par analyse enthalpique différentielle (DSC), de 176°C et par des absorptions caractéristiques dans l'infrarouge et dans le proche infrarouge.

Certaines propriétés physiques et le comportement de la nouvelle forme cristalline de l'hydrogénosulfate de clopidogrel selon la présente invention sont complètement différentes de ceux de la Forme 1 comme il a été démontré en examinant les deux formes selon les méthodes et les techniques classiques.

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angle de diffraction) a été établi avec un diffractomètre Siemens D500TT. Les diffractogrammes de poudre caractéristiques entre 2 et 40° en 2 θ de Bragg (2 θ , deg., pour CuK α , $\lambda=1,542$ Å) sont présentés sur la Figure 1 pour la Forme 1 et sur la Figure 2 pour la Forme 2. Les raies significatives de la Figure 1 sont consignées dans le TABLEAU II, alors que celles de la Figure 2 sont rassemblées dans le TABLEAU I.

Dans les TABLEAUX I et II, d est la distance interréticulaire et I/I_0 représente l'intensité relative, exprimée en pourcentage de la raie la plus intense.

20

TABLEAU I : Forme 2

Raies significatives de la Figure 2.

d (Å)	I/I_0
4,11	100,0
6,86	61,7
3,87	61,4
3,60	56,3
4,80	55,8
5,01	44,4
3,74	37,9
6,49	33,1
5,66	29,8

TABLEAU II : Forme 1

Raies significatives de la Figure 1

d (Å)	I/I ₀
9,60	100,0
3,49	58,8
3,83	52,0
3,80	42,5
4,31	39,0
8,13	37,2
4,80	25,5
3,86	19,1
5,80	16,8
4,95	16,8

- 5 L'analyse enthalpique différentielle (DSC) des Formes 1 et 2 a été réalisée comparativement en utilisant un appareil DSC7 Perkin Elmer, calibré par référence à l'indium. Pour l'analyse calorimétrique on a utilisé 2,899 mg de la Forme 1 ou 2,574 mg de la Forme 2, telle qu'obtenue à l'EXEMPLE 2, dans une coupelle en aluminium sertie et percée, dans une zone de température de 40 à 230°C à une
- 10 vitesse de chauffage de 10°C/minute. Le point de fusion et l'enthalpie de fusion sont indiqués dans le TABLEAU III. Le point de fusion correspond à la température caractéristique de la fusion obtenue par DSC. Cette valeur peut être définie également comme étant la température correspondant à l'intersection entre la ligne de base et la tangente à la montée du pic de fusions observées par DSC.

15

TABLEAU III

Point de fusion et enthalpie

	Forme 1	Forme 2
Point de fusion (°C)	181,2	176,0
Enthalpie de fusion (J/g)	77	87

- 20 La différence entre la nouvelle Forme 2 et la Forme 1 de l'hydrogénosulfate de clopidogrel a été également mise en évidence par spectroscopie infrarouge. Les spectres IR à Transformée de Fourier (FTIR) ont été obtenus avec un spectromètre Perkin Elmer système 2000 de résolution 4 cm⁻¹ de 4000 cm⁻¹ à 400 cm⁻¹. Les

échantillons se présentent sous forme de pastille de KBr à 0,3 % en Forme 1 ou en Forme 2. La pastille a été comprimée sous 10 tonnes pendant 2 minutes. Chaque échantillon a été examiné après 4 accumulations.

- La comparaison de raies caractéristiques, en termes de longueur d'onde (en cm^{-1}) et d'intensité (en pourcentage de transmittance) est illustrée dans le TABLEAU IV.

TABLEAU IV
Spectre infra-rouge

Forme 1		Forme 2	
Longueur d'onde (cm^{-1})	% de transmittance	Longueur d'onde (cm^{-1})	% de transmittance
2987	42	2551	43
1753	14	1753	13,4
1222	16	1497	63,7
1175	12	1189	18
841	40	1029	33,2

- 10 Il ressort du TABLEAU IV que la Forme 2 présente des absorptions caractéristiques à 2551 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1189 cm^{-1} et 1029 cm^{-1} qui sont absentes de la Forme 1.

- La structure particulière de la poudre de la Forme 2 a été mise en évidence par une analyse du mono-cristal par diffraction des rayons X de la poudre en utilisant un diffractomètre MSC-Rigaka AFC6S et les logiciels SHELXS-90 et SHELXS-93 sur une station de travail SG IRIS Indigo. La position des hydrogènes C-H a été générée à une distance de $0,95 \text{ \AA}$. Les données cristallographiques, notamment les distances interplanaires (a,b,c) les angles (α, β, γ) et le volume de chaque cellule unitaire, sont indiqués dans le TABLEAU V.

TABLEAU V

Données cristallographiques et établissement de la structure de la Forme 2

Système cristallin Groupe spatial	Orthorhombique P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensions de la cellule unitaire :	
a	10,321 (6) Å
b	20,118 (9) Å
c	9,187 (7) Å
α	90 degrés
β	90 degrés
γ	90 degrés
volume	1908 (2) Å ³
Z	4
densité (calculée)	1,462 g/cm ³
réflexions collectées	2134
facteur R	0,0473

- Les coordonnées atomiques de la Forme 2 sont données dans le TABLEAU VI, la
- 5 longueur des liaisons dans le TABLEAU VII, les angles entre les liaisons dans le TABLEAU VIII et les angles de torsion caractéristiques dans le TABLEAU IX.

TABLEAU VI

Paramètres de position de la Forme 2

atome	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	0,2223(3)	0,21728(12)	0,4295(3)	0,0835(8)
S(1)	0,8085(2)	-0,00068(11)	0,3557(3)	0,0724(7)
S(2)	0,2840(2)	0,01908(8)	0,0013(2)	0,0412(4)
O(1)	0,3030(7)	0,2376(3)	-0,0528(7)	0,087(2)
O(2)	0,4630(6)	0,1637(3)	-0,0860(6)	0,060(2)
O(3)	0,2175(6)	-0,0350(3)	0,0957(6)	0,0551(14)
O(4)	0,2728(6)	-0,0093(3)	-0,1432(5)	0,074(2)
O(5)	0,4174(4)	0,0241(2)	0,0497(6)	0,0503(13)
O(6)	0,2146(5)	0,0800(2)	0,0199(7)	0,065(2)
N(5)	0,4936(6)	0,1343(3)	0,1946(7)	0,0380(14)
C(2)	0,9111(10)	0,0427(5)	0,2500(13)	0,081(3)
C(3A)	0,7214(7)	0,1002(3)	0,2215(9)	0,047(2)
C(3)	0,8554(8)	0,0950(5)	0,1824(11)	0,060(2)
C(4)	0,6332(7)	0,1548(4)	0,1706(10)	0,044(2)
C(6)	0,4750(8)	0,1100(4)	0,3487(9)	0,045(2)
C(7)	0,5487(8)	0,0450(4)	0,3722(10)	0,051(2)
C(7A)	0,6833(8)	0,0526(3)	0,3144(9)	0,050(2)
C(8)	0,3940(8)	0,1880(4)	0,1574(9)	0,043(2)
C(9)	0,4119(7)	0,2523(3)	0,2360(9)	0,044(2)
C(10)	0,3435(8)	0,2688(4)	0,3613(10)	0,057(2)
C(11)	0,3630(10)	0,3292(4)	0,4290(11)	0,076(3)
C(12)	0,4545(10)	0,3734(4)	0,3773(12)	0,080(3)
C(13)	0,5223(10)	0,3579(4)	0,2550(12)	0,067(3)
C(14)	0,5019(8)	0,2980(3)	0,1863(10)	0,052(2)
C(15)	0,3823(8)	0,1995(4)	-0,0079(11)	0,053(2)
C(16)	0,4462(16)	0,1687(6)	-0,2422(11)	0,096(4)

TABLEAU VII

Distances intramoléculaires dans la Forme 2

atome	atome	distance
Cl(1)	C(10)	1,742(8)
S(1)	C(2)	1,682(12)
S(1)	C(7A)	1,722(8)
S(2)	O(6)	1,429(5)
S(2)	O(4)	1,450(5)
S(2)	O(5)	1,450(5)
S(2)	O(3)	1,551(5)
O(1)	C(15)	1,195(9)
O(2)	C(15)	1,314(10)
O(2)	C(16)	1,448(10)
N(5)	C(6)	1,510(10)
N(5)	C(4)	1,515(9)
N(5)	C(8)	1,530(9)
C(2)	C(3)	1,350(13)
C(3A)	C(7A)	1,341(10)
C(3A)	C(3)	1,432(10)
C(3A)	C(4)	1,501(10)
C(6)	C(7)	1,528(10)
C(7)	C(7A)	1,495(11)
C(8)	C(9)	1,493(10)
C(8)	C(15)	1,541(12)
C(9)	C(14)	1,384(10)
C(9)	C(10)	1,390(11)
C(10)	C(11)	1,379(11)
C(11)	C(12)	1,382(12)
C(12)	C(13)	1,359(13)
C(13)	C(14)	1,378(11)

Les distances sont en Ångströms. Les écart types estimés sur la décimale sont entre parenthèses.

TABLEAU VIII

Angles entre les liaisons intramoléculaires impliquant des atomes non hydrogène

atome	atome	atome	angle
C(2)	S(1)	C(7A)	91,2(4)
O(6)	S(2)	O(4)	114,0(4)
O(6)	S(2)	O(5)	112,3(3)
O(4)	S(2)	O(5)	112,6(3)
O(6)	S(2)	O(3)	108,2(3)
O(4)	S(2)	O(3)	101,6(3)
O(5)	S(2)	O(3)	107,3(3)
C(15)	O(2)	C(16)	115,3(9)
C(6)	N(5)	C(4)	110,1(6)
C(6)	N(5)	C(8)	110,6(6)
C(4)	N(5)	C(8)	114,5(5)
C(3)	C(2)	S(1)	113,7(7)
C(7A)	C(3A)	C(3)	113,0(8)
C(7A)	C(3A)	C(4)	122,8(7)
C(3)	C(3A)	C(4)	124,1(8)
C(2)	C(3)	C(3A)	110,7(9)
C(3A)	C(4)	N(5)	109,5(6)
N(5)	C(6)	C(7)	110,2(7)
C(7A)	C(7)	C(6)	108,9(6)
C(3A)	C(7A)	C(7)	124,9(7)
C(3A)	C(7A)	S(1)	111,4(6)
C(7)	C(7A)	S(1)	123,7(6)
C(9)	C(8)	N(5)	114,9(6)
C(9)	C(8)	C(15)	110,9(6)
N(5)	C(8)	C(15)	112,2(7)
C(14)	C(9)	C(10)	117,1(7)
C(14)	C(9)	C(8)	119,9(8)
C(10)	C(9)	C(8)	123,0(7)

TABLEAU VIII (suite)

Angles entre les liaisons intramoléculaires impliquant des atomes non hydrogène

atome	atome	atome	angle
C(11)	C(10)	C(9)	120,7(8)
C(11)	C(10)	Cl(1)	117,8(7)
C(9)	C(10)	Cl(1)	121,4(6)
C(10)	C(11)	C(12)	120,7(9)
C(13)	C(12)	C(11)	119,3(9)
C(12)	C(13)	C(14)	120,0(9)
C(13)	C(14)	C(9)	122,2(9)
O(1)	C(15)	O(2)	126,7(9)
O(1)	C(15)	C(8)	119,3(9)
O(2)	C(15)	C(8)	114,0(7)

Les angles sont en degrés. Les écarts types estimés sur la dernière décimale sont

5 entre parenthèses.

TABLEAU IX

Angles de conformation et torsion caractéristique

(1)	(2)	(3)	(4)	angle
C(7A)	S(1)	C(2)	C(3)	-1,1(9)
S(1)	C(2)	C(3)	C(3A)	0,9(12)
C(7A)	C(3A)	C(3)	C(2)	0,0(12)
C(4)	C(3A)	C(3)	C(2)	177,1(8)
C(7A)	C(3A)	C(4)	N(5)	-19,7(11)
C(3)	C(3A)	C(4)	N(5)	163,4(8)
C(6)	N(5)	C(4)	C(3A)	50,2(8)
C(8)	N(5)	C(4)	C(3A)	175,7(7)
C(4)	N(5)	C(6)	C(7)	-67,3(8)
C(8)	N(5)	C(6)	C(7)	165,0(6)
N(5)	C(6)	C(7)	C(7A)	47,8(9)
C(3)	C(3A)	C(7A)	C(7)	-179,1(8)
C(4)	C(3A)	C(7A)	C(7)	3,8(13)

TABLEAU IX (suite)

Angles de conformation et torsion caractéristique

(1)	(2)	(3)	(4)	angle
C(3)	C(3A)	C(7A)	S(1)	-0,8(9)
C(4)	C(3A)	C(7A)	S(1)	-177,9(6)
C(6)	C(7)	C(7A)	C(3A)	-17,6(12)
C(6)	C(7)	C(7A)	S(1)	164,3(6)
C(2)	S(1)	C(7A)	C(3A)	1,1(7)
C(2)	S(1)	C(7A)	C(7)	179,4(8)
C(6)	N(5)	C(8)	C(9)	68,9(8)
C(4)	N(5)	C(8)	C(9)	-56,3(10)
C(6)	N(5)	C(8)	C(15)	-163,2(6)
C(4)	N(5)	C(8)	C(15)	71,6(8)
N(5)	C(8)	C(9)	C(14)	81,4(9)
C(15)	C(8)	C(9)	C(14)	-47,2(10)
N(5)	C(8)	C(9)	C(10)	-97,3(9)
C(15)	C(8)	C(9)	C(10)	134,2(8)
C(14)	C(9)	C(10)	C(11)	1,9(12)
C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	-179,4(8)
C(14)	C(9)	C(10)	Cl(1)	176,9(6)
C(8)	C(9)	C(10)	Cl(1)	-4,4(11)
C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	-2,6(14)
Cl(1)	C(10)	C(11)	C(12)	-177,8(8)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	3(2)
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	-2(2)
C(12)	C(13)	C(14)	C(9)	1,1(14)
C(10)	C(9)	C(14)	C(13)	-1,1(12)
C(8)	C(9)	C(14)	C(13)	-179,9(8)
C(16)	O(2)	C(15)	O(1)	-4,3(13)
C(16)	O(2)	C(15)	C(8)	174,5(8)
C(9)	C(8)	C(15)	O(1)	-54,0(10)
N(5)	C(8)	C(15)	O(1)	176,0(7)
C(9)	C(8)	C(15)	O(2)	127,1(7)
N(5)	C(8)	C(15)	O(2)	-2,8(9)

Les angles sont en degrés. Les écarts type estimés sur la dernière décimale sont entre parenthèses.

Le signe est positif si, en regardant de l'atome 2 à l'atome 3, par un mouvement dans le sens horaire l'atome 1 se superpose sur l'atome 4.

- 5 L'étude cristallographique aux rayons X, notamment les données cristallographiques du TABLEAU I, les coordonnées atomiques du TABLEAU VI, la longueur des liaisons du TABLEAU VII, les angles entre les liaisons du TABLEAU VIII et les angles de torsion caractéristiques du TABLEAU IX prouvent la structure proposée et illustrée sur les Figures 5 et 6.
- 10 L'examen au microscope a révélé que les cristaux de la nouvelle Forme 2 sont morphologiquement différents de ceux de la Forme 1.
Les cristaux de la Forme 1 se présentent sous forme de plaques irrégulières, tandis que les cristaux de la Forme 2 se présentent sous forme d'agglomérats.
Grâce à sa faible électrostaticité par rapport à celle de la Forme 1, elle est donc
15 particulièrement adaptée à la fabrication de compositions pharmaceutiques pour le traitement de toutes les maladies dans lesquelles un antithrombotique est indiqué.
Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif, la Forme 2 de l'hydrogénosulfate de clopidogrel caractérisée par le profil de diffraction des rayons X
20 de la poudre illustré dans le TABLEAU I.
De préférence, la Forme 2 de l'hydrogénosulfate de clopidogrel selon la présente invention est formulée dans des compositions pharmaceutiques par voie orale contenant 75 mg de principe actif par unité de dosage, en mélange avec au moins un excipient pharmaceutique.
- 25 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité
30 prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.
On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.
Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif
35 en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Si on souhaite formuler le principe actif pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des
5 solutions salines ou des solutions stériles et injectables.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10 **Préparation du camphosulfonate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno [3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle.**

Dans un réacteur agité, on charge 400 kg de chlorhydrate de l' α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle racémique et 1840 kg de dichlorométhane. On ajoute ensuite lentement 1200 kg d'une solution aqueuse de
15 bicarbonate de sodium à 8%. Après décantation, la phase organique est concentrée sous vide. Le résidu de concentration est dilué avec 1000 litres d'acétone. On ajoute à 20-25°C une solution de 154 kg d'acide 1 R-10 camphosulfonique dans 620 litres d'acétone. On refroidit et cristallise le camphosulfonate de l' α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle en amorçant si nécessaire.
20 Lorsque la cristallisation est abondante, on chauffe à reflux puis on refroidit à 25°C. Les cristaux sont ensuite filtrés et lavés à l'acétone puis séchés sous pression réduite. On obtient ainsi 196 kg de camphosulfonate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle soit un rendement de 33%.

25 **Préparation de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2**

EXEMPLE 1 A

Dans un réacteur de 250 ml, sous azote, on introduit 50 g de camphosulfonate de clopidogrel préparé comme indiqué ci-dessus. On ajoute 100 ml de dichlorométhane et le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes. Puis on introduit une solution de
30 9,1 g de carbonate de potassium en solution dans 70 ml d'eau désionisée. On soutire la phase organique et lave plusieurs fois la phase aqueuse au dichlorométhane. On rassemble les phases organiques et les concentre sous vide. On ajoute 229 ml d'acétone sur le concentrat et on filtre sur fritté de 0,1 μ à 0,22 μ . On charge la solution acétonique contenant la base dans un réacteur sous azote et on additionne alors 7,4 g
35 d'une solution d'acide sulfurique à 80 %, à 20°C, puis on chauffe le mélange jusqu'au reflux ; la cristallisation débute et on maintient le reflux pendant 2 heures.

On distille le solvant, refroidi à une température de 0 à -5°C et sépare les cristaux par filtration sur Büchner pour obtenir après séchage 21,4 g de la Forme 2 d'hydrogénosulfate de clopidogrel ; $F = 176 \pm 3^\circ\text{C}$.

5 EXEMPLE 1 B

Dans un réacteur de 6000 litres, sous azote, on introduit 1200 kg de camphosulfonate de clopidogrel préparé comme indiqué ci-dessus. On ajoute 2345 litres de dichlorométhane et le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 1 heure. Puis on introduit une solution de 214,5 kg de carbonate de potassium en solution dans
10 1827 litres d'eau désionisée. On soutire la phase organique et lave plusieurs fois la phase aqueuse au dichlorométhane. On rassemble les phases organiques et les concentre sous vide. On ajoute de l'acétone sur le concentrat et on filtre sur filtre à cartouche de 0,1 μ à 1 μ . On charge la solution acétonique (3033 litres) contenant la base dans un réacteur sous azote et on additionne alors 264,8 kg d'une solution
15 d'acide sulfurique à 80 % , à 20°C.

On distille le solvant, refroidi à une température de 0 à -5°C et sépare les cristaux par filtration sur Büchner pour obtenir après séchage 779,1 kg de la Forme 1 d'hydrogénosulfate de clopidogrel ; $F = 184 \pm 3^\circ\text{C}$.

Les eaux-mères hydroacétoniques résultantes à une température inférieure à 40°C,
20 finissent par relarguer au bout de 3 à 6 mois des cristaux d'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 ; $F = 176 \pm 3^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 1 C

Dans un réacteur de 6000 litres, sous azote, on introduit 1200 kg de camphosulfonate
25 de clopidogrel préparé comme indiqué ci-dessus. On ajoute 2345 litres de dichlorométhane et le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 1 heure. Puis on introduit une solution de 214,5 kg de carbonate de potassium en solution dans 1827 litres d'eau désionisée. On soutire la phase organique et lave plusieurs fois la phase aqueuse au dichlorométhane. On rassemble les phases organiques et les
30 concentre sous vide. On ajoute de l'acétone sur le concentrat et on filtre sur filtre à cartouche de 0,1 μ à 1 μ . On charge la solution acétonique (3033 litres) contenant la base dans un réacteur sous azote et on additionne alors 264,8 kg d'une solution d'acide sulfurique à 96 % , à 20°C.

On distille le solvant, refroidi à une température de 0 à -5°C et sépare les cristaux par
35 filtration sur Büchner pour obtenir après séchage 785,3 kg de la Forme 1 d'hydrogénosulfate de clopidogrel ; $F = 184 \pm 3^\circ\text{C}$.

Les eaux-mères hydroacétoniques résultantes à une température inférieure à 40°C, finissent par relarguer au bout de 3 à 6 mois des cristaux d'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 ; $F = 176 \pm 3^\circ\text{C}$.

5 EXEMPLE 2

Dans un réacteur on charge 909 litres de dichlorométhane et 450 kg de camphosulfonate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle. On extrait l'acide camphosulfonique par une solution aqueuse de 80 kg de carbonate de potassium dans 680 litres d'eau. La phase organique est
10 ensuite lavée à l'eau. Le dichlorométhane est concentré et le résidu de concentration est repris par 1140 litres d'acétone. On ajoute alors à 20°C, 100 kg d'acide sulfurique à 96 %. On amorce avec 0,3 kg de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 obtenu selon l'EXEMPLE 1B ou 1C. L'hydrogénosulfate de clopidogrel cristallise. On filtre puis lavé à l'acétone et on sèche sous pression réduite. On obtient 310 kg
15 d'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 soit un rendement de 90,9 % ; $F = 176 \pm 3^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 3

Dans un réacteur on charge 909 litres de dichlorométhane et 450 kg de camphosulfonate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle. On extrait l'acide camphosulfonique par une solution aqueuse de 80 kg de carbonate de potassium dans 680 litres d'eau. La phase organique est
20 ensuite lavée à l'eau. Le dichlorométhane est concentré et le résidu de concentration est repris par 1296 litres d'acétone.

25 La température est stabilisée à 20°C et le Turrax® est mis en fonctionnement. On ajoute alors 10 % de la quantité d'acide sulfurique à 94-96 % (8,3 kg) en quelques minutes. On amorce avec 0,012 kg d'hydrogénosulfonate de clopidogrel Forme 2 obtenu selon l'EXEMPLE 1B ou 1C. L'hydrogénosulfonate de clopidogrel cristallise. On laisse le mélange réactionnel sous l'action du Turrax® pendant 45 minutes. On fait
30 couler alors les 90 % d'acide sulfurique à 94-96 % restant (74,6 kg) en environ 2 heures, tout en continuant à faire fonctionner le Turrax®. On arrête le Turrax® 30 mn après la fin d'ajout d'acide et on agite pendant 30 minutes à 20°C. On filtre, lave à l'acétone et on sèche sous pression réduite.

On obtient 310 kg d'hydrogénosulfonate de clopidogrel Forme 2, soit un rendement de
35 90,9 % ; $F = 176 \pm 3^\circ\text{C}$

REVENDEICATIONS

1. Polymorphe cristallin (+)-(S) de l'hydrogénosulfate de clopidogrel (Forme 2) dont le diffractogramme de poudre des rayons X montre les pics caractéristiques suivants
5 exprimés en distances interplanaires à approximativement 4,11 ; 6,86 ; 3,60 ; 5,01 ; 3,74 ; 6,49 ; 5,66 Å.
2. Polymorphe cristallin (+)-(S) de l'hydrogénosulfate de clopidogrel (Forme 2) dont le spectre infrarouge présente des absorptions caractéristiques exprimées en cm^{-1} à :
10 2551, 1497, 1189 et 1029, avec des pourcentages de transmittance respectifs d'environ : 43 ; 63,7 ; 18 ; 33,2
3. Polymorphe cristallin (+)-(S) de l'hydrogénosulfate de clopidogrel (Forme 2) ayant un point de fusion de $176 \pm 3^\circ\text{C}$.
15
4. Polymorphe cristallin de l'hydrogénosulfate de clopidogrel (Forme 2) caractérisé par le diffractogramme de poudre des rayons X selon la figure 2.
5. Polymorphe cristallin de l'hydrogénosulfate de clopidogrel (Forme 2) caractérisé par
20 un spectre infrarouge selon la figure 3.
6. Polymorphe cristallin de l'hydrogénosulfate de clopidogrel (Forme 2) caractérisé par le diffractogramme de poudre des rayons X selon la revendication 1 et un spectre infrarouge selon la revendication 2.
25
7. Procédé pour la préparation du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2, selon les revendications 1, 2 et 3, caractérisé en ce que :
l'on relargue les eaux-mères hydroacétoniques résultantes de la cristallisation de la
Forme 1 du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel pour obtenir au bout de 3 à 6
30 mois des cristaux d'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2.
8. Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que les eaux-mères hydroacétoniques résultantes de la cristallisation de la Forme 1 du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel contiennent de 0,3 à 1 % d'eau.
35

9. Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que les eaux-mères hydroacétoniques résultantes de la cristallisation de la Forme 1 du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel contiennent jusqu'à environ 10 % d'hydrogénosulfate de clopidogrel, cette quantité étant calculée à partir de la quantité du camphosulfonate (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle utilisée au cours de la transformation en hydrogénosulfate.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9 caractérisé en ce que les eaux-mères hydroacétoniques résultantes de la cristallisation de la Forme 1 du (+)-(S) hydrogénosulfate de clopidogrel relarguent lentement, au bout d'une durée de trois à six mois, à une température inférieure à 40°C, l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2.
11. Procédé pour la préparation de l'hydrogénosulfate du clopidogrel Forme 2 dans lequel :
- (a) on met en solution du camphosulfonate de (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5-acétate de méthyle dans un solvant organique,
 - (b) on extrait l'acide camphosulfonique par une solution aqueuse alcaline de carbonate de potassium et on lave à l'eau,
 - (c) on concentre la phase organique sous pression réduite et on reprend le résidu de concentration dans l'acétone,
- caractérisé en ce que on ajoute de l'acide sulfurique à 94-96 % et on amorce avec de l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2, on cristallise le produit, on refroidit, on filtre et on lave les cristaux qui sont ensuite séchés sous pression réduite, pour fournir l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2.
12. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif, le polymorphe Forme 2 de l'hydrogénosulfate de clopidogrel selon la revendication 1 en association avec au moins un excipient pharmaceutique.

1/7

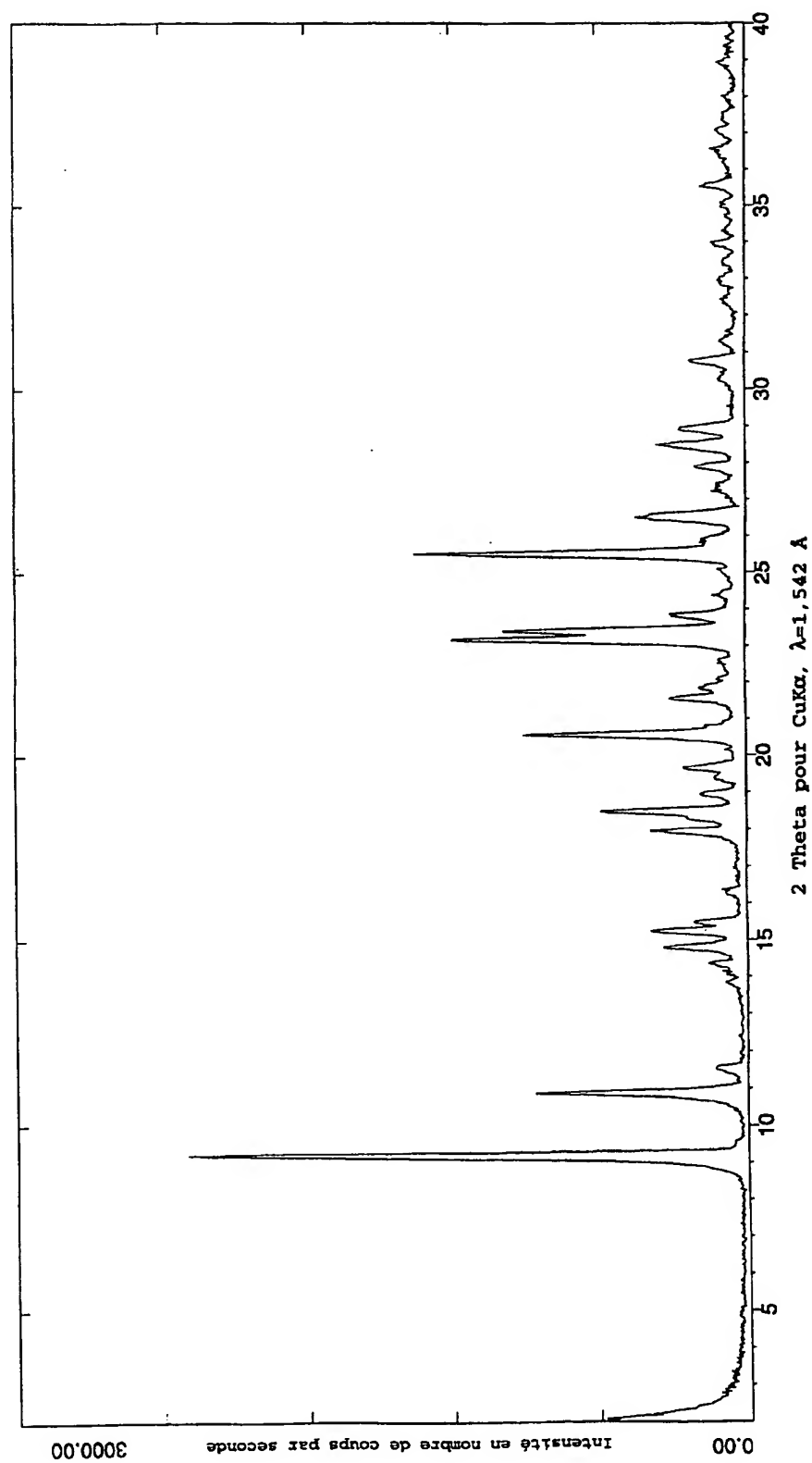


FIGURE 1

27

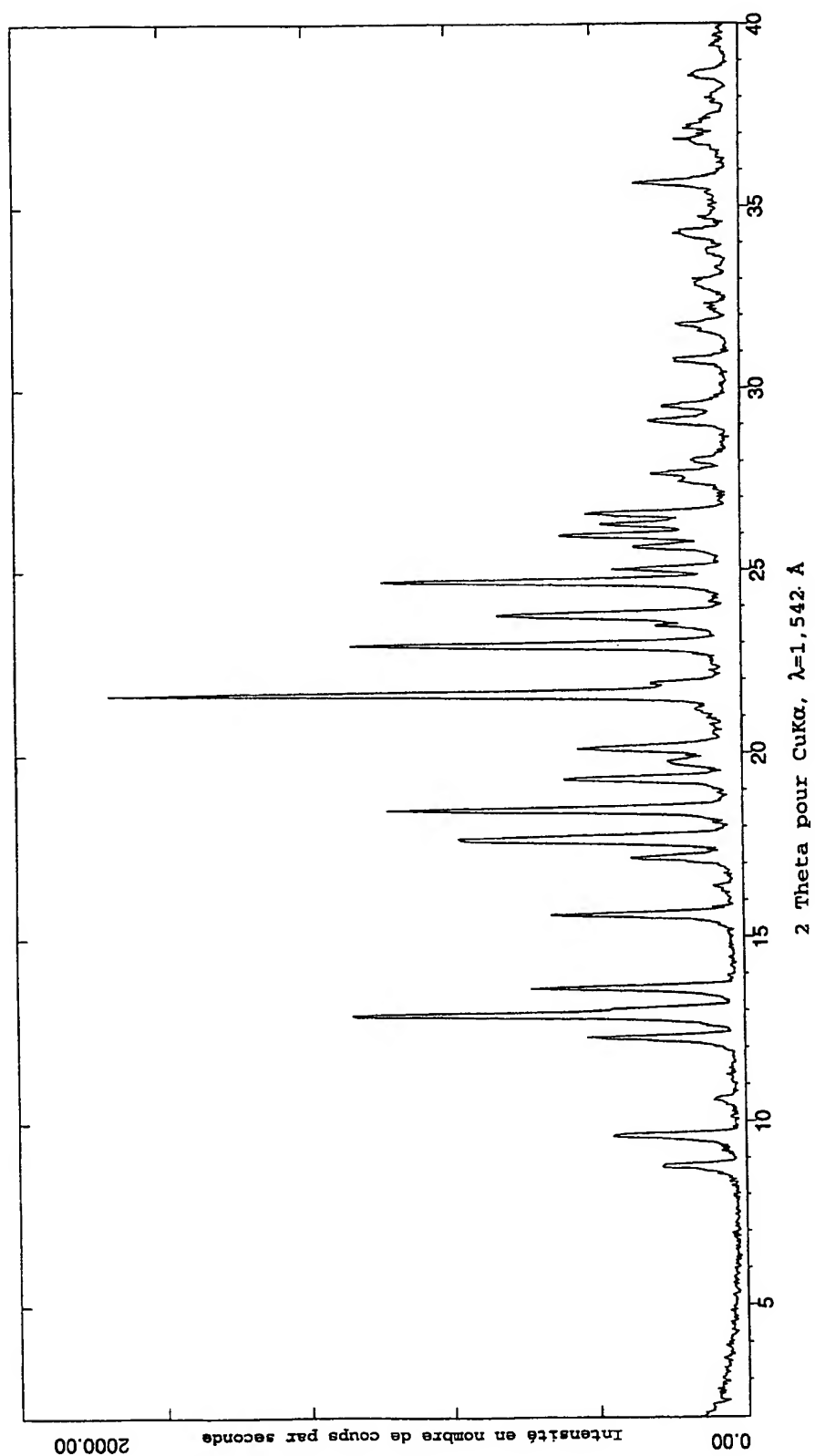


FIGURE 2

3/7

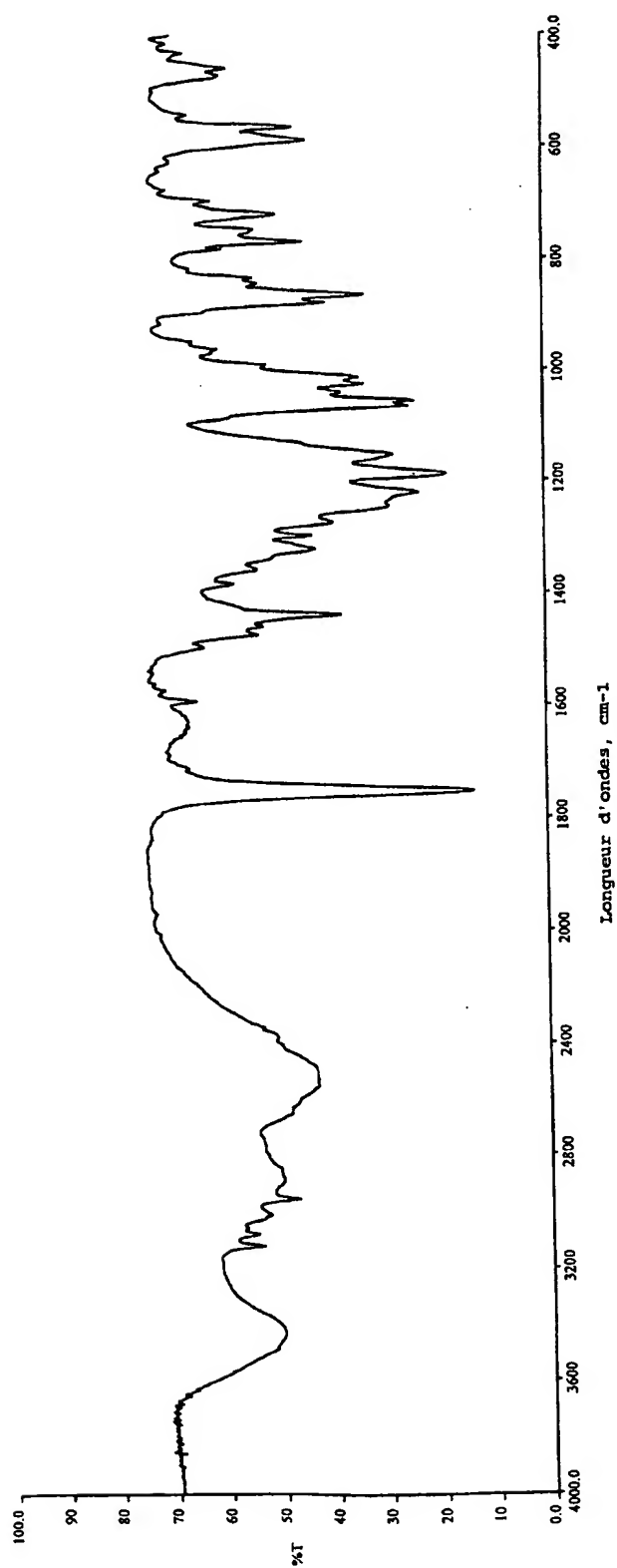


FIGURE 3

4/7

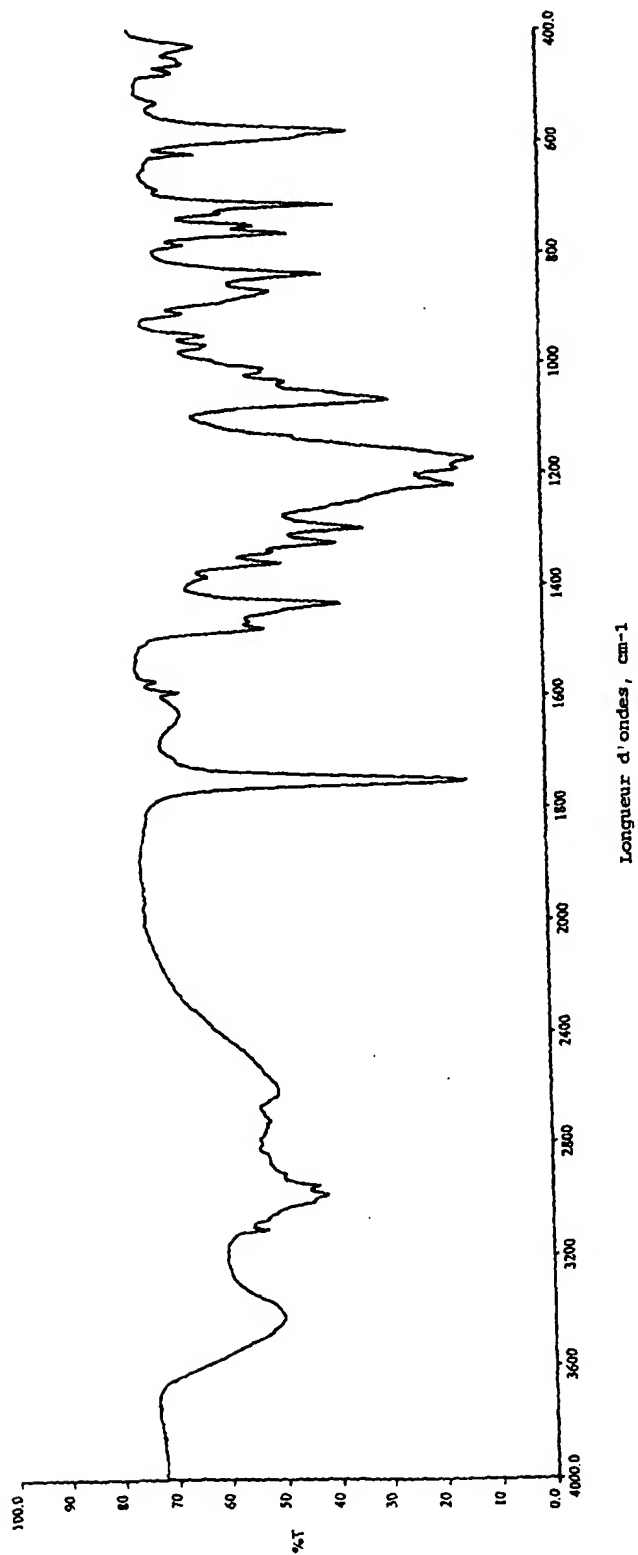


FIGURE 4

5/7

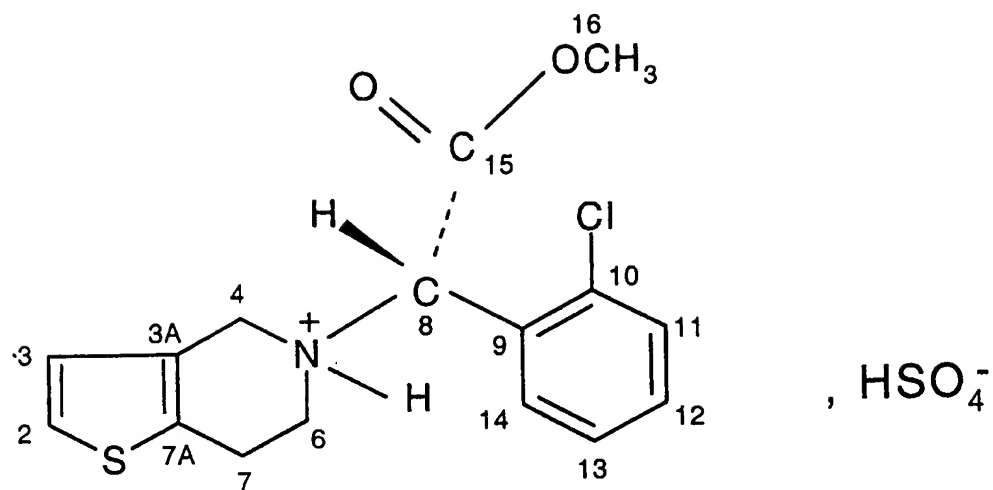


FIGURE 5

6/7

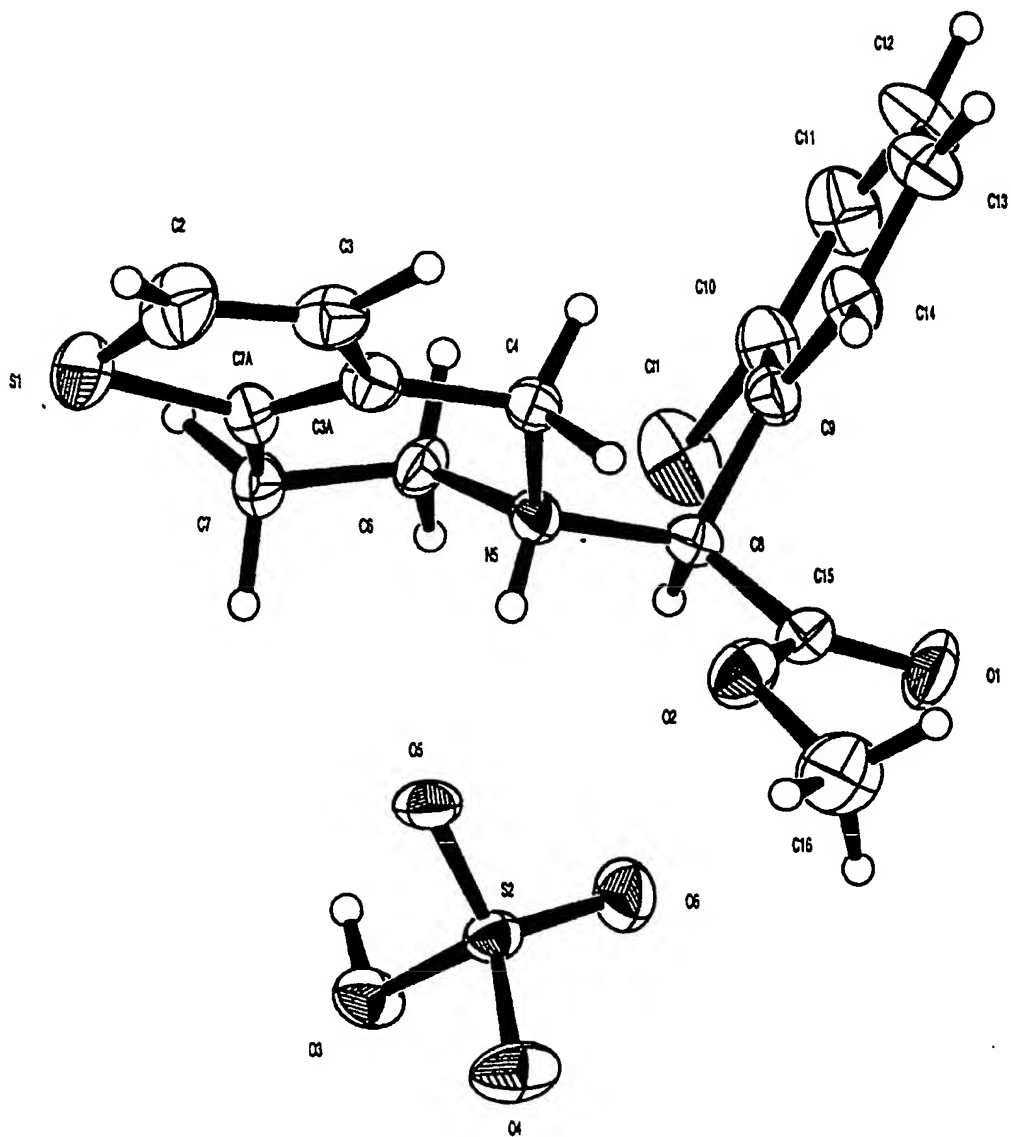


FIGURE 6

7/7

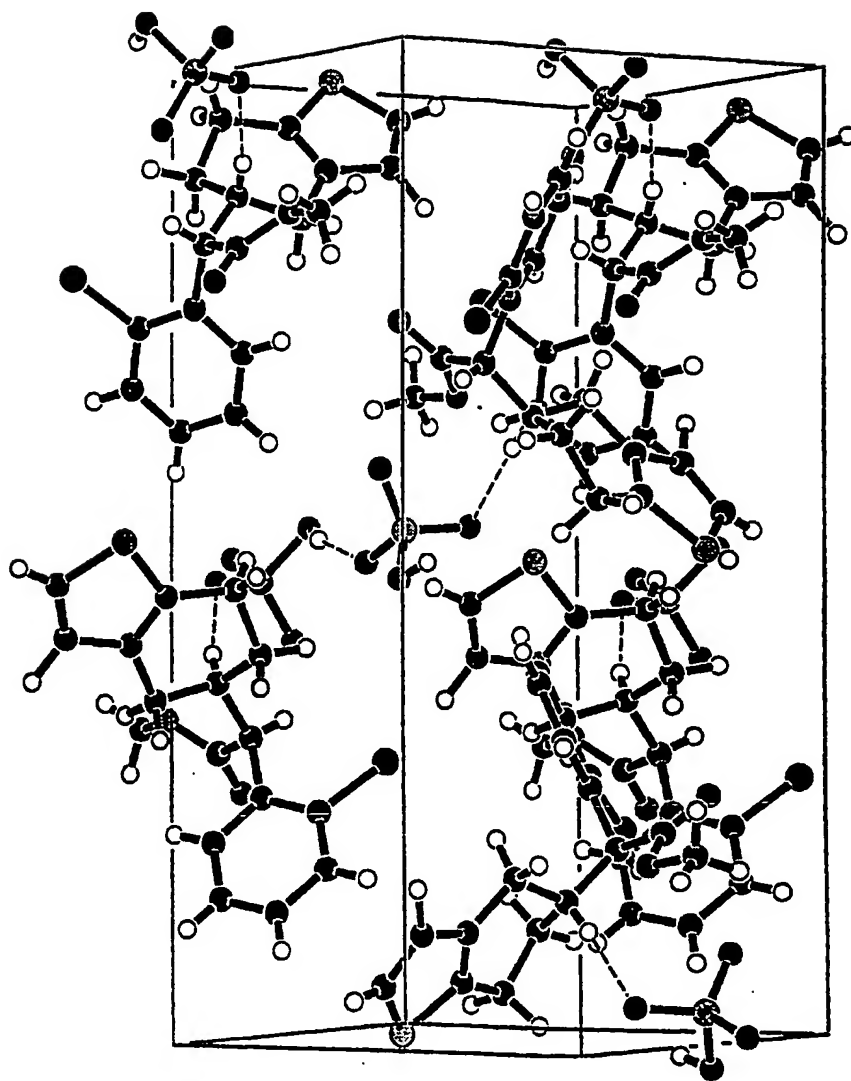


FIGURE 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D495/04 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 465 358 A (SANOFI SA) 8 January 1992 (1992-01-08) exemple B,e) claim 6 ---	11
A	EP 0 281 459 A (SANOFI SA) 7 September 1988 (1988-09-07) cited in the application claims 3,6,10; examples 1E,2D -----	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 1999

Date of mailing of the international search report

28/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01371

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0465358 A	08-01-1992	FR 2664276 A	10-01-1992
		AT 133950 T	15-02-1996
		CA 2046126 A	05-01-1992
		DE 69116943 D	21-03-1996
		DE 69116943 T	19-09-1996
		DK 465358 T	28-05-1996
		ES 2083542 T	16-04-1996
		GR 3018947 T	31-05-1996
		HU 213397 B	30-06-1997
		IE 73223 B	07-05-1997
		JP 4261174 A	17-09-1992
		PT 98181 A,B	31-08-1993
		US 5132435 A	21-07-1992
EP 0281459 A	07-09-1988	FR 2612929 A	30-09-1988
		FR 2623810 A	02-06-1989
		AT 121745 T	15-05-1995
		AU 597784 B	07-06-1990
		AU 1129288 A	18-08-1988
		CA 1336777 A	22-08-1995
		CS 8800965 A	12-09-1990
		DD 272085 A	27-09-1989
		DE 3853643 D	01-06-1995
		DE 3853643 T	30-11-1995
		DK 80088 A	18-08-1988
		ES 2071621 T	01-07-1995
		FI 880720 A,B	18-08-1989
		HK 1000093 A	21-11-1997
		HU 210538 B	28-04-1995
		IE 66922 B	07-02-1996
		JP 1921791 C	07-04-1995
		JP 6045622 B	15-06-1994
		JP 63203684 A	23-08-1988
		KR 9603615 B	20-03-1996
		LU 90324 A	27-01-1999
		LV 5804 A	20-02-1997
		MX 9203026 A	01-07-1992
		NZ 223475 A	29-05-1989
		OA 8808 A	31-03-1989
		PH 25960 A	13-01-1992
		PT 86726 A,B	01-03-1988
		SI 8810231 A	31-08-1996
		US 4847265 A	11-07-1989
		YU 23188 A	31-08-1989
		ZA 8800933 A	09-08-1988

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C Recherche internationale No

PCT/FR 99/01371

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D495/04 A61K31/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 465 358 A (SANOFI SA) 8 janvier 1992 (1992-01-08) exemple B,e) revendication 6 ---	11
A	EP 0 281 459 A (SANOFI SA) 7 septembre 1988 (1988-09-07) cité dans la demande revendications 3,6,10; exemples 1E,2D -----	1-12

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der le internationale No

PCT/FR 99/01371

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0465358 A	08-01-1992	FR 2664276 A	10-01-1992
		AT 133950 T	15-02-1996
		CA 2046126 A	05-01-1992
		DE 69116943 D	21-03-1996
		DE 69116943 T	19-09-1996
		DK 465358 T	28-05-1996
		ES 2083542 T	16-04-1996
		GR 3018947 T	31-05-1996
		HU 213397 B	30-06-1997
		IE 73223 B	07-05-1997
		JP 4261174 A	17-09-1992
		PT 98181 A,B	31-08-1993
		US 5132435 A	21-07-1992
EP 0281459 A	07-09-1988	FR 2612929 A	30-09-1988
		FR 2623810 A	02-06-1989
		AT 121745 T	15-05-1995
		AU 597784 B	07-06-1990
		AU 1129288 A	18-08-1988
		CA 1336777 A	22-08-1995
		CS 8800965 A	12-09-1990
		DD 272085 A	27-09-1989
		DE 3853643 D	01-06-1995
		DE 3853643 T	30-11-1995
		DK 80088 A	18-08-1988
		ES 2071621 T	01-07-1995
		FI 880720 A,B,	18-08-1989
		HK 1000093 A	21-11-1997
		HU 210538 B	28-04-1995
		IE 66922 B	07-02-1996
		JP 1921791 C	07-04-1995
		JP 6045622 B	15-06-1994
		JP 63203684 A	23-08-1988
		KR 9603615 B	20-03-1996
		LU 90324 A	27-01-1999
		LV 5804 A	20-02-1997
		MX 9203026 A	01-07-1992
		NZ 223475 A	29-05-1989
		OA 8808 A	31-03-1989
		PH 25960 A	13-01-1992
		PT 86726 A,B	01-03-1988
		SI 8810231 A	31-08-1996
		US 4847265 A	11-07-1989
		YU 23188 A	31-08-1989
		ZA 8800933 A	09-08-1988